

## Bescheinigung

Die Hoechst Marion Roussel Deutschland GmbH in Frankfurt am Main/Deutschland  
hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Zubereitungen zur topischen Applikation von antiandrogen  
wirksamen Substanzen"

am 12. Januar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüng-  
lichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol  
A 61 K 7/06 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 26. Juli 1999

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

Im Auftrag

Seifer

Aktenzeichen: 199 00 749.7

## Beschreibung

## 5 Zubereitungen zur topischen Applikation von antiandrogen wirksamen Substanzen

Die androgenetische Alopezie ist die häufigste Form des Haarverlustes, der sowohl bei Männern als auch bei Frauen auftreten kann. Unter dem Begriff

„androgenetische Alopezie“ werden Haarmangelzustände verstanden, deren

10 Ursache eine genetisch determinierte Überempfindlichkeit der Haarwurzel auf 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron ist.

## 15 Ein typisches Beispiel einer androgenetischen Alopezie ist die gewöhnliche Glatze des Mannes. Eine androgenetische Alopezie kann jedoch auch bei Frauen im geschlechtsreifen Alter – mit oder ohne die klinischen Merkmale der männlichen Glatze – auftreten.

20 Die Behandlung des androgenetischen Haarausfalls setzt die frühzeitige Unterbrechung der pathogenetischen Vorgänge voraus, die zur Rückbildung des Haarfollikels führen. Um eine Normalisierung des Haarzyklus, d.h. eine Verlängerung der Wachstumsphase der Haare zu erreichen, ist eine Verminderung der biologisch aktiven Androgenmenge am Follikel erforderlich. Wenn Endokrinopathien ausgeschlossen und Medikamente, die Testosteron oder andere androgen wirksame Substanzen enthalten, abgesetzt sind, ist die Hemmung der Androgenstimulation am Zielorgan  
25 notwendig. Zur Erreichung dieser Zielsetzung sind theoretisch zwei Wege denkbar: Erstens, die Aktivitätshemmung der 5 $\alpha$ -Reduktase und damit Minderung der Umwandlung von Testosteron in 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron, z.B. durch Östrogen, und zweitens eine Blockierung des Dihydrotestosteron-empfindlichen Rezeptorproteins, z.B. durch Antiandrogene.

## 30 Da alle systemischen Therapiemaßnahmen bei der androgenetischen Alopezie sich gegen die Androgenwirkung richten, ist ihre Anwendung bei gebärfähigen Frauen nur bei gleichzeitiger Kontrazeption möglich. Nach der Einführung der oralen

Antikonzeptiva hat es sich gezeigt, daß je nachdem, ob man ein östrogenbetontes oder ein Präparat mit androgener Restwirkung verabreicht, der Verlauf einer androgenetischen Alopezie und ihrer Begleitsymptome günstig oder ungünstig beeinflußt wird.

5

In Ermangelung einer anderen, stärker wirksamen, gefahrlosen Alternative werden zur Behandlung der androgenetischen Alopezie bei Männern bislang östrogenhaltige Haarwässer verordnet. Bei Frauen wird diese Lokalthherapie als unterstützende Maßnahme empfohlen und das Hauptgewicht auf die systemische Behandlung gelegt.

10

Alle Patienten werden angewiesen, den noch behaarten Bereich der Kopfhaut zu behandeln und nicht die bereits kahlen Bezirke. In vielen Fällen gelingt es mit Hilfe dieser Lokalmaßnahmen die Schübe des Haarausfalls zu mildern oder zum Stillstand zu bringen.

15

Topisch wirksame Antiandrogene sind aus der französischen Patentschrift 2 693 461 und aus US 5,411,981 ((4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]2-(trifluormethyl)-benzonitrile) sowie aus der PCT Anmeldung WO 98/05654 (3-Aryl-2,4-dioxo-oxazolidine) bekannt, stehen aber derzeit noch nicht zu Therapie-  
zwecken zur allgemeinen Verfügung.

20

Beide Substanzklassen zeigen nach topischer Applikation eine hohe Bindungsaffinität zum Androgenrezeptor an der Haarwurzel bei nahezu fehlender systemischer Aktivität.

25

Aufgrund der Substanz-inhärenten Teratogenität von Antiandrogenen mit Einfluß auf die Geschlechtsdifferenzierung im Spätstadium der Schwangerschaft sind die genannten Substanzen in Form von herkömmlichen wäßrig / alkoholischen Haarwässern wegen des Auftretens von Substanzausfällungen an der Applikationsstelle nach Verdunsten des Lösungsmittels und dem damit verbundenen toxikologischen Risikos der Substanzübertragung auf Schwangere nicht verwendbar. Ferner ist durch herkömmliche Zubereitungen zum Auftragen auf die Kopfhaut die verzögerte Wirkstofffreisetzung über einen längeren Zeitraum zur Vermeidung von hohen systemischen

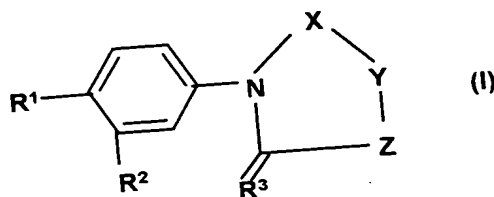
30

Wirkstoffkonzentrationen und dem damit einhergehenden Auftreten von systemischen antiandrogen Effekten nicht gewährleistet.

- 5 Um die in oben genannten Patenten antiandrogen Wirkstoffe für eine sichere und wirksame Therapie zur Verfügung stellen zu können, war es daher erforderlich, Formulierungen zu finden, die die beschriebenen Nachteile von herkömmlichen Kopfhautbehandlungsmitteln nicht aufweisen.

- 10 Die Aufgabe wird gelöst durch die erfindungsgemäßen Zubereitungen enthaltend ein oder mehrere topische Antiandrogene gemäß US 5,411,981 oder WO 98/05654, ein physiologisch verträgliches flüchtiges Lösemittel oder Lösemittelgemisch, einen Weichmacher und ein oder mehrere physiologisch unbedenkliche Filmbildner, die nach dem Trocknen der Zubereitung auf der Kopfhaut haftende, flexible Filme bilden, die dazu geeignet sind, die eingesetzten Wirkstoffe gezielt über einen bestimmten Zeitraum abzugeben. Darüber hinaus wird durch die
- 15 erfindungsgemäßen Zubereitungen die unerwünschte Ausfällung des Wirkstoffes an der Applikationsstelle verhindert.

- 20 Die Erfindung betrifft daher eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens einen physiologisch verträglichen Filmbildner mindestens ein physiologisch verträgliches Lösemittel, mindestens einen Weichmacher und eine Verbindung der Formel I



und /oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der Formel I, wobei

- 25 R<sup>1</sup> für 1) -CN,  
 2) -NO<sub>2</sub>,  
 3) Halogen oder  
 4) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-C(O)-OH steht,  
 R<sup>2</sup> für 1) -CF<sub>3</sub>,

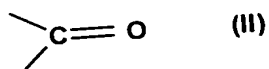
- 2) Halogen oder  
3) -CN steht,

R<sup>3</sup> für 1) =O,

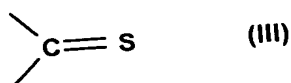
2) =S oder

3) =NH steht,

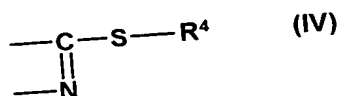
5 X für 1) den Rest der Teilformel II oder



2) den Rest der Teilformel III steht oder



X und Y zusammen die Teilformel IV bilden



10

wobei R<sup>4</sup> für 1) Wasserstoffatom,

2) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl-,

3) (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl- oder

4) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl- steht, worin Alkyl ein- bis dreifach substituiert ist

durch

4.1 -OH,

4.2 Halogen,

4.3 -O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

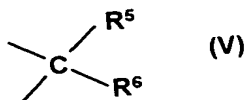
4.4 -CN oder

4.5 -SH,

15

20

Y für 1) den Rest der Teilformel V steht ,

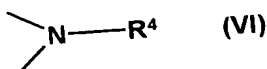


wobei R<sup>5</sup> Wasserstoffatom oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeutet, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch Halogen substituiert ist und

$R^6$  für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

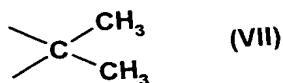
- a) Halogen,
- b) Phenyl- $(CH_2)_m$ -, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch  $-COOH$ ,  $-CN$  oder  $-CF_3$  und m die ganze Zahl Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,
- c)  $-COOH$ ,
- d)  $-CN$  oder
- e)  $-CF_3$ , oder

2) den Rest der Teilformel VI steht,



wobei  $R^4$  die obengenannte Bedeutung hat, und

- Z für
- 1)  $-O-$  oder
  - 2) den Rest der Teilformel VII,



steht.

Bevorzugt ist eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Verbindung der Formel I, wobei

- 20  $R^1$  für
- 1)  $-CN$ ,
  - 2)  $-NO_2$  oder
  - 3) Halogen steht,

- $R^2$  für
- 1)  $-CF_3$  oder
  - 2) Halogen steht,

- 25  $R^3$  für
- 1)  $=O$  oder
  - 2)  $=S$  steht,

X für den Rest der Teilformel II oder III steht oder

X und Y zusammen die Teilformel IV bilden,

worin  $R^4$  die obengenannte Bedeutung hat,

Y für den Rest der Teilformel VI steht,  
 worin  $R^4$  die obengenannte Bedeutung hat, und  
 Z für den Rest der Teilformel VII steht.

- 5 Insbesondere bevorzugt ist eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine Verbindung der Formel I, wobei
- $R^1$  für -CN steht,  
 $R^2$  für  $-CF_3$  steht,  
 $R^3$  für =O steht,
- 10 X für den Rest der Teilformel II steht,  
 Y für den Rest der Teilformel VI steht und worin  $R^4$  Wasserstoffatom bedeutet, und  
 Z für -O- oder den Rest der Teilformel VII steht.
- 15 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I genannt wie 4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)-benzonitril oder 4-(5-methyl-2,4-dioxo-5-trifluormethyl)-oxazolidin-3-yl)-2-(trifluormethyl)-benzonitril.
- 20 Unter dem Begriff „Halogen“ wird Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden. Unter dem Begriff „Alkyl“ oder „Alkenyl“ werden Kohlenwasserstoffreste verstanden deren Kohlenstoffkette geradkettig oder verzweigt sind. Ferner können die Alkenylreste auch mehrere Doppelbindungen enthalten. Unter dem Begriff „physiologisch verträgliches Lösemittel“ werden beispielsweise Wasser, ( $C_1$ - $C_6$ )-Alkohole wie Methanol, Ethanol,
- 25 Propanol, Isopropanol, Butanol, Pentanol oder Hexanol verstanden. Es können aber auch Mischungen der Lösemittel eingesetzt werden.

Weichmacher sind Stoffe, die spröden Massen, z.B. filmbildenden Substanzen, Geschmeidigkeit und Flexibilität verleihen. Durch Art und Menge des zugesetzten

- 30 Weichmachers kann darüber hinaus auch das Freisetzungsprofil von Substanzen aus Filmen gesteuert werden. Als Weichmacher kommen verschiedene Substanzklassen in Betracht, insbesondere ethoxylierte Verbindungen, Panthenol und Ester der Adipin- oder Sebacinsäure.

Filmbildner sind Stoffe unterschiedlicher Zusammensetzung, die dadurch charakterisiert sind, daß sie in Wasser oder anderen geeigneten Lösemitteln gelöst nach dem Verdunsten des Wassers oder des Lösemittels Filme auf der Haut bilden, die unter anderem dazu geeignet sind, inkorporierte Wirkstoffe über einen

5 bestimmten Zeitraum gezielt freizusetzen.

Im Gegensatz zu Verdickungsmitteln, welche flüssigen Zubereitungen zugesetzt werden, um eine bestimmte Viskosität einzustellen, beeinflussen Filmbildner die Viskosität einer Flüssigkeit nur in geringen Maße. Nachteil von Verdickungsmitteln

10 ist die schlechte Verteilbarkeit der Applikationsform.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich in erster Linie durch eine gleichmäßige über einen bestimmten Zeitraum ablaufende Freigabe der Verbindung der Formel I aus dem – sich nach dem Auftragen der Zubereitung bildenden –

15 elastischen, auf der Haut gut haftenden, Film aus. Dadurch wird sichergestellt, daß therapeutisch wirksame Antiandrogen-Konzentrationen an dem Zielorgan – der Haarwurzel – über einen längeren Zeitraum erreicht werden, ohne daß kurzfristig hohe Blutspiegelkonzentrationen auftreten, die naturgemäß zu einer systemischen Belastung des Patienten führen.

20 Vorzugsweise handelt es sich bei den pharmazeutischen Zubereitungen um flüssige Zubereitungen wie Haarwässer oder Haartonika, die als Hauptbestandteile Wasser, aber auch wäßrigen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkohol, wie beispielsweise Ethanol, Propanol oder

25 Isopropanol enthalten können, ferner um Lotionen oder um halbfeste Zubereitungen wie Emulsionen, Cremes, Gele oder Salben. Gegebenenfalls können die Zubereitungen auch in Aerosolform vorliegen.

Als Filmbildner eignen sich z.B. natürliche Stoffe wie Alginsäure / Alginate, Kollagen / Kollagenderivate, hydrolisierte Weizenproteine, Carrageenan, Cellulose / Cellulose-  
30 derivate, Chitosan / Chitosanderivate, Keratinhydrolysate, Proteinhydrolysate, Gelatine, Guar / Guarderivate, hydrolisiertes Elastin, hydrolisierte Milchproteine, hydrolisierte Seidenproteine, hydrolisiertes Sojaprotein, hydrolisierte Haferproteine, Copolymer aus Hydroxyethylcellulose und Dimethyldiallylammoniumchlorid, Hyaluronsäure / Hyaluronate, Tragacanth, Xanthan, sowie synthetische Stoffe wie Acrylat /



- Acrylamide Copolymere, Acrylat Copolymere, Acrylat / Octylacrylamid Copolymere, Acrylsäureester Copolymere, Methacrylsäure Copolymer, Adipinsäure / Dimethylaminohydroxypropyldiäthylentriamin Copolymere, Methacrylsäure / Methacrylsäureester Copolymere neutralisiert mit 2-Amino-2-methylpropanol, Polyacrylsäure quervernetzt mit Pentaerythritol- oder Zuckerallyläthern, Polysiloxan / Polyalkylpolyäther Copolymere, Polysiloxane, Äthylen / Acrylsäureester Copolymere, Äthylen / Vinylacetat Copolymere, Methacryloyläthylbetain / Methacrylsäure Copolymere, Octylacrylamid / Acrylsäureester / Butylaminoäthylmethacrylsäure Copolymere, Polyvinylpyrrolidondimethylaminoäthylmethacrylsäureester quaternisiert, Polyvinylpyrrolidon / Imidazoliniummethochlorid Copolymere, Natriumacrylat / Dimethyldiallylammoniumchlorid Copolymere, Dimethyldiallylammoniumchlorid / Natriumacrylat / Acrylamid Terpolymer, Poly(dimethylsiloxanocopolyolphosphopanthenoat), Poly(methylvinyläthermaleinanhidrid), Poly(methylvinyläthermaleinsäuremonoalkylester), Poly(vinylpyrrolidon), Terpolymere auf der Basis von Pyrrolidon und Acrylsäureverbindungen, Poly(vinylpyrrolidondimethylaminoäthylmethacrylsäure), Polyvinylpyrrolidon / Eicosen Copolymer, Polyvinylpyrrolidon / Methacrylsäureester / Methacrylsäure Terpolymer, Polyvinylpyrrolidon / Hexadecen Copolymer, Polyvinylpyrrolidon / Polycarbamyl Polyglycolester, Polyvinylpyrrolidon / Vinylacetat Copolymer, Vinylimidazoliummethochlorid / Vinylpyrrolidon Copolymer, Acrylsäure / Acrylsäureester Copolymere und Terpolymer von Vinylpyrrolidon, Vinylacetat und Vinylpropionat.

- Als Zusatzstoffe können die erfindungsgemäßen Zubereitungen auch mindestens eine durchblutungsfördernde Verbindungen enthalten wie Dihydralazin, Diisopropylamin, Diazoxid oder Calciumantagonisten wie Nifedipin, Nicardipin, Verapamil, Diltiazem, Nisoldipin, Nitrendipin, Nivaldipin, Isradipin, Felodipin, Nimodipin, Gallopamil, Fendilin, Flunarizin, Amlodipin, Dipepdipin, Fluspirilen, Primozyd, Fantofaron, Nicergolin oder Cyclandelat, 6-Amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-iminopyrimidin (Minoxidil), Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer wie Quinapril, Lisinopril, Benzazepril, Captopril, Ramipril, Fosinopril, Cifazapril oder Trandolapril, Methylxanthinverbindungen wie Pentoxifyllin, Propentofyllin, Torbafyllin oder deren Mischung.

Geeignete Zusatzstoffe sind auch mindestens ein Natriumkanalöffner wie 1-Cyan-2-(1,1-dimethyl-propyl)-3-(3-pyridyl)-guanidin oder 5-alpha-Reduktasehemmer wie N-tertiär-Butyl-3-oxo-4aza-5α-androst-1-en-17β-carboxamid. Weitere geeignete

Zusatzstoffe ist auch mindestens eine haarwachstumsfördernde Verbindung wie ein inneres Salz von 2,4-Diamino-6-alkoxy-3-sulfoxypyrimidinhydroxid mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Alkoxyring wie beschrieben in EP 0 427 625; z.B. das innere Salz von 2,4-Diamino-6-butoxy-3-sulfoxypyrimidinhydroxid, oder Pyridin-1-oxid-  
 5 derivate wie beschrieben in WO 92 21317; z.B. 2,6-Diamino-4-piperidinopyridin, oder 2,6-Diamino-1,3,5-triazin-derivate wie beschrieben in WO 91 19701; z.B. 2,6-Diamino-4-butoxy-1,3,5-triazin-1-oxid. Ferner sind auch Mischungen der genannten Zusatzstoffe geeignet.

Als weitere Zusatzstoffe können die erfindungsgemäßen Zubereitungen die in der  
 10 Kosmetik üblichen haar- und kopfhautpflegenden Substanzen und medizinische Wirkstoffe enthalten wie beispielsweise Antischuppenmittel, antiseborrhoeisch wirksame Präparate, Stoffe mit keratolytischer und keratoplastischer Wirkung wie Salicylsäure, Allantoin, Schwefelpräparate, Harnstoff, Ceramide, Antimikrobica, Vitamine, Pflanzen- oder Organextrakte, Hormone, Corticoide, Hyperämica, wie  
 15 Nikotinsäure und deren Derivate, organische Säuren wie Zitronensäure, Orotsäure, Liponsäure, Aminosäuren, polyoxäthylierte Fettalkohole, Fettsäuren, Sorbitanfettsäureester, Alkylphosphate und Öle, z.B. Fettsäureester, sowie ferner Konservierungsmittel, Farbstoffe und Parfümöle. Wesentlich ist, daß die Zusatzstoffe mit antiandrogen Substanzen kompatibel sind und deren Haarwuchswirkung nicht  
 20 inhibieren.

Mit den erfindungsgemäßen Zubereitungen läßt sich die Behandlung der androgene-  
 tischen Alopezie sicher und wirksam durchführen. Im Hinblick auf die bisherigen  
 25 schlechten Therapieerfahrungen ist dies ein überaus wichtiger Befund.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen sind auch zur Behandlung des Hirsutismus, das heißt zur Vermeidung von unerwünschter Behaarung und zur Behandlung der Seborrhö und Akne geeignet.

30 In den erfindungsgemäßen Zubereitungen ist der Wirkstoff im allgemeinen in einer Menge von 0,01 Gewichtsprozent bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gewichtsprozent enthalten.

In flüssigen Zubereitungen beträgt die Menge an Lösemitteln von 85 Gewichtsprozent bis 97,5 Gewichtsprozent und die Weichmachermenge von 0,05 Gewichtsprozent bis 2,5 Gewichtsprozent. Halbfeste Zubereitungen enthalten an Lösemitteln 50 Gewichtsprozent bis 75 Gewichtsprozent und die Weichmachermenge beträgt 5 von 0,05 Gewichtsprozent bis 2,5 Gewichtsprozent.

Die Erfindung betrifft ferner den Einsatz der erfindungsgemäßen Zubereitung in der Kosmetik.

- 10 Im allgemeinen erfolgt die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen in an sich bekannter Weise durch Auflösen der antiandrogen wirksamen Substanzen in dem jeweils in Frage kommenden Vehikel.

Die erfindungsgemäße Zubereitung weist beispielsweise folgende Zusammensetzung auf:

#### Beispiel 1

5

4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)-benzonitril	5,0 %
Vinylimidazoliummethochlorid / Vinylpyrrolidon Copolymer (Luviquart® FC 550)	2,5 %
Polyoxäthyliertes hydriertes Rizinusöl (Cremophor® RH 410)	2,5 %
Ethanol 96 %	63,0 %

Entmineralisiertes Wasser 27,0 %

Die prozentualen Mengenangaben sind auf das Gewicht bezogen.

Die Zubereitung wird durch Lösen der verschiedenen Komponenten in Wasser hergestellt.

10

#### Beispiel 2

4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)-benzonitril	1,0 %
Ethoxyliertes Cholesterin (Solulan® C-24)	1,0 %
Polyvinylpyrrolidon K 30	2,0 %
Partiell hydrolisiertes Kollagen (Lanasan CL®)	1,5 %
Ethylalkohol 96 %	20,0 %
Konservierungsmittel	
Entmineralisiertes Wasser	74,5 %

## Beispiel 3

4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)-benzonitril	0,5 %
Ethylalkohol	25,0 %
Methylvinyläther / Maleinsäurebutylester Copolymer (Gantrez® ES-425)	1,5 %
Tris(hydroxymethyl)aminomethan	0,03 %
Panthenol	0,5 %
Entmineralisiertes Wasser	72,47 %

## Beispiel 4

5

4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)-benzonitril	2,0 %
Vinylimidazoliummethochlorid / Vinylpyrrolidon Copolymer (Luviquart® FC 550)	2,0 %
Polyoxäthyliertes hydriertes Rizinusöl (Cremophor® RH 410)	2,0 %
Ethanol 96 %	40,0 %
Entmineralisiertes Wasser	54,0 %

## Beispiel 5

4-(5-methyl-2,4-dioxo-5-trifluoromethyl)-oxazolidin-3-yl)-2-trifluoromethylbenzonitril	2,0 %
Vinylimidazoliummethochlorid / Vinylpyrrolidon Copolymer (Luviquart® FC 550)	2,0 %
Polyoxäthyliertes hydriertes Rizinusöl (Cremophor® RH 410)	2,0 %
Ethanol 96 %	40,0 %
Entmineralisiertes Wasser	54,0 %

Die verzögerte Wirkstofffreisetzung aus den erfindungsgemäßen Zubereitungen wird in Permeationstests an behaarter und unbehaarter menschlicher Haut nachgewiesen. Die angewandte Meßmethode erlaubt es, die Freigabe eines Wirkstoffes aus einer bestimmten Zubereitung und die sich daran anschließende Permeation durch menschliche Haut zu prüfen.

Als Kontrollbeispiel wird

4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)-benzonitril	5,0 %
in Ethanol 96 %	66,5 %
und entmineralisiertem Wasser	28,5 %

1,0 gelöst.

Permeationstest an behaarter und unbehaarter Haut

Die Messung der Wirkstoffpermeation wird mittels zeitaufgelöster ATR Technik (Time resolved infrared attenuated total reflection – siehe Th. M. Bayerl et al.; J. Invest. Dermatol. 105:291-295, 1995) durchgeführt:

Auf die Oberseite von auf dem Meßkristall liegender behaarter und unbehaarter Humanhaut werden auf einer definierten Fläche 100 µl der Prüfbereitung (Kontrollbeispiel) aufgetragen. Die Permeation des Wirkstoffes kann anhand der für 4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)-benzonitril charakteristischen IR Band bei 1323 cm<sup>-1</sup> beobachtet werden.

Dabei zeigte sich, daß sowohl durch die behaarte als auch durch die unbehaarte Haut in 24 Stunden etwa 90 % der aufgetragenen Wirkstoffmenge permeieren.

Unterschiede zwischen beiden Hautstücken ergaben sich jedoch bei der Permeationsgeschwindigkeit. Während sich die permeierte Wirkstoffmenge bei Verwendung von behaarter Haut bereits nach etwa 7 Stunden asymptotisch dem Endwert nähert, permeiert die Substanz durch unbehaarte Haut nahezu gleichmäßig über 24 Stunden.

Nach dem Auftragen einer erfindungsgemäßen Zubereitung, z.B. gemäß Beispiel 1, auf Haarfollikel-haltige Haut – wie sie bei der androgenetischen Alopezie vorliegt – konnte ebenfalls eine gleichmäßige Permeation des Wirkstoffes über 24 Stunden wie nach dem Auftragen der Kontrollzubereitung auf unbehaarter Haut erzielt werden.

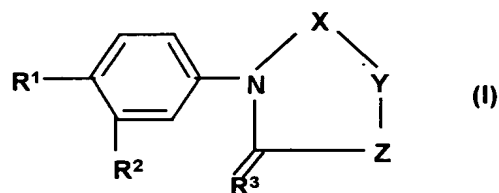
Ferner kam es bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung im Gegensatz zur Kontrollzubereitung nach dem Abdunsten des Lösemittels nicht zu einer Ausfällung des Wirkstoffes an der Applikationsstelle.



## Patentansprüche:

## 1. Zubereitung, enthaltend

- 5 a) mindestens einen physiologisch verträglichen Filmbildner,  
 b) mindestens ein physiologisch verträgliches Lösemittel,  
 c) mindestens einen Weichmacher und  
 d) eine Verbindung der Formel I



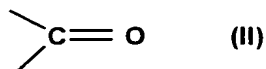
und /oder eine stereoisomere Form der Verbindung der Formel I  
 und/oder ein physiologisch verträgliches Salz der Verbindung der  
 Formel I, wobei

- R<sup>1</sup> für 1) -CN,  
 2) -NO<sub>2</sub>,  
 3) Halogen oder  
 4) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl-C(O)-OH steht,

- R<sup>2</sup> für 1) -CF<sub>3</sub>,  
 2) Halogen oder  
 3) -CN steht,

- R<sup>3</sup> für 1) =O,  
 2) =S oder  
 3) =NH steht,

- X für 1) den Rest der Teilformel II oder

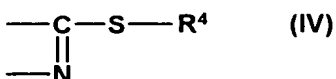


- 2) den Rest der Teilformel III steht oder



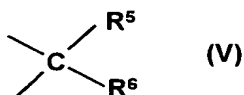
X und Y zusammen die Teilformel IV bilden





- wobei  $R^4$  für
- 1) Wasserstoffatom,
  - 2)  $(C_1-C_6)$ -Alkyl-,
  - 3)  $(C_2-C_6)$ -Alkenyl- oder
  - 4)  $(C_1-C_6)$ -Alkyl- steht, worin Alkyl ein- bis dreifach substituiert ist durch
    - 4.1 -OH,
    - 4.2 Halogen,
    - 4.3 -O- $(C_1-C_4)$ -Alkyl,
    - 4.4 -CN oder
    - 4.5 -SH,

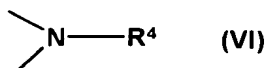
Y für 1) den Rest der Teilformel V steht ,



wobei  $R^5$  Wasserstoffatom oder  $(C_1-C_4)$ -Alkyl bedeutet, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis vierfach durch Halogen substituiert ist und  $R^6$  für  $(C_1-C_4)$ -Alkyl steht, worin Alkyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch

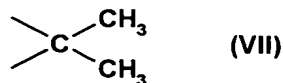
- a) Halogen,
- b) Phenyl- $(CH_2)_m$ -, worin Phenyl unsubstituiert oder ein- bis dreifach unabhängig voneinander substituiert ist durch -COOH, -CN oder -CF<sub>3</sub> und m die ganze Zahl Null, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet,
- c) -COOH,
- d) -CN oder
- e) -CF<sub>3</sub>, oder

2) den Rest der Teilformel VI steht,



wobei  $R^4$  die obengenannte Bedeutung hat, und

- Z für 1) -O- oder  
2) den Rest der Teilformel VII,



5 steht.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, enthaltend eine Verbindung der Formel I,  
wobei

- $R^1$  für 1) -CN,  
2) -NO<sub>2</sub> oder  
3) Halogen steht,

- $R^2$  für 1) -CF<sub>3</sub> oder  
2) Halogen steht,

- $R^3$  für 1) =O oder  
2) =S steht,

X für den Rest der Teilformel II oder III steht oder

X und Y zusammen die Teilformel IV bilden,

worin  $R^4$  die obengenannte Bedeutung hat,

Y für den Rest der Teilformel VI steht,

worin  $R^4$  die obengenannte Bedeutung hat, und

Z für den Rest der Teilformel VII steht.

3. Zubereitung nach Anspruch 1, enthaltend eine Verbindung der Formel I,  
wobei

$R^1$  für -CN steht,

$R^2$  für -CF<sub>3</sub> steht,

$R^3$  für =O steht,

X für den Rest der Teilformel II steht,

Y für den Rest der Teilformel VI steht und worin  $R^4$  Wasserstoffatom  
bedeutet, und

Z für -O- oder den Rest der Teilformel VII steht.

4. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend  
 4-[3-(4-Hydroxybutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-  
 (trifluormethyl)-benzonitril oder 4-(5-methyl-2,4-dioxo-5-trifluormethyl)-  
 5 oxazolidin-3-yl)-2-(trifluormethyl)-benzonitril.
  
5. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend als  
 Weichmacher eine ethoxylierte Verbindungen, Panthenol oder einen Ester der  
 Adipin- oder Sebacinsäure, insbesondere polyoxyäthylisiertes Ricinusöl,  
 10 ethoxyliertes Cholesterin oder Panthenol.
  
6. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend als  
 Lösemittel Wasser, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol,  
 Isopropanol, Butanol, Pentanol oder Hexanol oder Mischungen der  
 15 Lösemittel.
  
7. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, enthaltend als  
 Filmbildner natürliche Stoffe wie Alginsäure / Alginate, Kollagen /  
 Kollagenderivate, hydrolisierte Weizenproteine, Carrageenan, Cellulose /  
 20 Cellulosederivate, Chitosan / Chitosanderivate, Keratinhydrolysate,  
 Proteinhydrolysate, Gelatine, Guar / Guarderivate, hydrolisiertes Elastin,  
 hydrolisierte Milchproteine, hydrolisierte Seidenproteine, hydrolisiertes  
 Sojaprotein, hydrolisierte Haferproteine, Copolymer aus Hydroxyethylcellulose  
 und Dimethyldiallylammoniumchlorid, Hyaluronsäure / Hyaluronate,  
 25 Tragacanth, Xanthan, sowie synthetische Stoffe wie Acrylat / Acrylamide  
 Copolymere, Acrylat Copolymere, Acrylat / Octylacrylamid Copolymere,  
 Acrylsäureester Copolymere, Methacrylsäure Copolymer, Adipinsäure /  
 Dimethylaminohydroxypropyldiäthylentriamin Copolymere, Methacrylsäure /  
 Methacrylsäureester Copolymere neutralisiert mit 2-Amino-2-methylpropanol,  
 30 Polyacrylsäure quervernetzt mit Pentaerythritol- oder Zuckerallyläthern,  
 Polysiloxan / Polyalkylpolyäther Copolymere, Polysiloxane, Äthylen /  
 Acrylsäureester Copolymere, Äthylen / Vinylacetat Copolymere,  
 Methacryloyläthylbetain / Methacrylsäure Copolymere, Octylacrylamid /  
 Acrylsäureester / Butylaminoäthylmethacrylsäure Copolymere, Polyvinyl-

pyrrolidondimethylaminoäthylmethacrylsäureester quaternisiert,  
 Polyvinylpyrrolidon / Imidazoliummethochlorid Copolymere, Natriumacrylat /  
 Dimethyldiallylammoniumchlorid Copolymere, Dimethyldiallylammonium-  
 chlorid / Natriumacrylat / Acrylamid Terpolymer, Poly(dimethylsiloxancopolyol-  
 5 phosphopanthenoat), Poly(methylvinyläthermaleinanhydrid),  
 Poly(methylvinyläthermaleinsäuremonoalkylester), Poly(vinylpyrrolidon),  
 Terpolymere auf der Basis von Pyrrolidon und Acrylsäureverbindungen,  
 Poly(vinylpyrrolidondimethylaminoäthylmethacrylsäure), Polyvinylpyrrolidon /  
 Eicosen Copolymer, Polyvinylpyrrolidon / Methacrylsäureester /  
 10 Methacrylsäure Terpolymer, Polyvinylpyrrolidon / Hexadecen Copolymer,  
 Polyvinylpyrrolidon / Polycarbamyl Polyglycolester, Polyvinylpyrrolidon /  
 Vinylacetat Copolymer, Vinylimidazoliummethochlorid / Vinylpyrrolidon  
 Copolymer, Acrylsäure / Acrylsäureester Copolymere und Terpolymer von  
 Vinylpyrrolidon, Vinylacetat und Vinylpropionat.

15

8. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, die als  
 weiteren Zusatzstoff mindestens eine durchblutungsfördernde Verbindung wie  
 Dihydralazin, Diisopropylamin oder Diazoxid oder Calciumantagonisten wie  
 Nifedipin, Nicardipin, Verapamil, Diltiazem, Nisoldipin, Nitrendipin, Nivaldipin,  
 20 Isradipin, Felodipin, Nimodipin, Gallopamil, Fendilin, Flunarizin, Amlodipin,  
 Dipepidipin, Fluspirilen, Primozid, Fantofaron, Nicergolin oder Cycandelat, 6-  
 Amino-4-piperidino-1,2-dihydro-1-hydroxy-2-iminopyrimidin (Minoxidil),  
 Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer wie Quinapril, Lisinopril,  
 Benzazepril, Captopril, Ramipril, Fosinopril, Cifazapril oder Trandolapril,  
 25 Methylxanthinverbindungen wie Pentoxifyllin, Propentofyllin oder Torbafyllin  
 oder deren Mischung enthält oder mindestens ein Natriumkanalöffner wie 1-  
 Cyan-2-(1,1-dimethyl-propyl)-3-(3-pyridyl)-guanidin oder 5-alpha-  
 Reduktasehemmer wie N-tertiär-Butyl-3-oxo-4aza-5 $\alpha$ -androst-1-en-17 $\beta$ -  
 carboxamid oder mindestens eine haarwachstumsfördernde Verbindung wie  
 30 innere Salze von 2,4-Diamino-6-alkoxy-3-sulfoxy-pyrimidinhydroxid mit 1 bis 6  
 Kohlenstoffatomen im Alkoxyring wie das innere Salz von 2,4-Diamino-6-  
 butoxy-3- sulfoxy-pyrimidinhydroxid oder Pyridin-1-oxid-derivate wie 2,6-  
 Diamino-4-piperidinopyridin oder 2,6-Diamino-1,3,5-triazin-derivate wie 2,6-  
 Diamino-4-butoxy-1,3,5-triazin-1-oxid oder Mischungen davon enthält.

9. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der androgene-  
tischen Alopezie, des Hirsutismus, das heißt zur Vermeidung von  
unerwünschter Behaarung und zur Behandlung der Seborrhö und Akne.

5

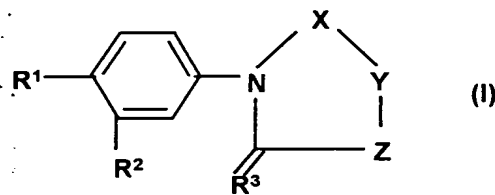
10. Verwendung einer Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 in der Kosmetik.

## Zusammenfassung:

Zubereitungen zur topischen Applikation von antiandrogen wirksamen Substanzen

5

Eine Zubereitung, enthaltend mindestens einen physiologisch verträglichen Filmbildner, mindestens ein physiologisch verträgliches Lösemittel, mindestens einen Weichmacher und eine Verbindung der Formel I



10 eignet sich zur Behandlung der androgenetischen Alopezie, des Hirsutismus, das heißt zur Vermeidung von unerwünschter Behaarung und zur Behandlung der Seborrhö und Akne und kann ferner in der Kosmetik eingesetzt werden.